

Choroba małych naczyń i udar lakunarny mózgu 3

Agnieszka Słowik, Andrzej Szczudlik

Wprowadzenie

Choroba małych naczyń (ang. *Small Vessel Disease*, SVD) jako przyczyna udaru mózgu, ale także zaburzeń funkcji poznawczych (z otępieniem włącznie), oraz wielu innych objawów i zaburzeń podkorowych, takich jak parkinsonizm czy zaburzenia chodu, jest obecnie coraz częściej używaną nazwą procesu chorobowego o charakterze zwyrodnieniowym, toczącego się w małych naczyniach mózgu, głównie tzw. środkowych lub przeszywających, zaopatrujących struktury podkorowe, takie jak jądra podstawy, wzgórze, istota biała półkul mózgu i most. Mimo że o istnieniu takiego procesu chorobowego wiadomo od dawna, opublikowano bardzo mało badań opisujących występujące w jego przebiegu zmiany patologiczne w naczyniach i ich konsekwencje dla mózgu, które mogłyby być podstawą neuropatologicznych kryteriów diagnostycznych tej choroby. Większość autorów piszących na ten temat powołuje się na kliniczno-patologiczne badania C.M. Fishera z lat sześćdziesiątych i siedemdziesiątych ubiegłego wieku, który skupił się na patogenezie zawałów lakunarnych i udziale w niej dwóch rodzajów zmian patologicznych w naczyniach, tzn. miażdżycy i lipohialinozy. Według Fishera, objawowe zawały lakunarne o średnicy 5 mm i większej są spowodowane przede wszystkim miażdżycą tętnic o stosunkowo większej średnicy, tzn. 200–800 μm , a za wystąpienie mniejszych i bezobjawowych lakun odpowiada głównie destrukcja ścian o typie lipohialinozy w naczyniach o średnicy 40–200 μm . Oba typy zmian patologicznych, a szczególnie miażdżycy małych naczyń, wg tego autora są następstwem nadciśnienia tętniczego (Fisher, 1982). Wyniki badań i poglądy Fishera są stale jeszcze podstawą wiedzy na temat udaru lakunarnego i SVD. Brakuje również dokładnej i usystematyzowanej wiedzy o klinicznych manifestacjach SVD oraz o jej uwarunkowaniach i rozwoju w okresie przedklinicznym. Obecna wiedza na temat tej choroby pochodzi głównie z badań nad jej radiologicznymi wykładnikami, tzn. zawałami lakunarnymi, leukoarajozą i mikrokrwawieniami (ang. *microbleeds*). Szyb-

ki postęp technik neuroobrazowania, w szczególności rezonansem magnetycznym (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI), stale zwiększając czułość i dokładność rejestrowania tych wykładników, powoduje, że wyniki wcześniejszych badań oceniających ich epidemiologię czy związek z obrazem klinicznym, tracą wiele na swojej wartości, poza ogólnymi stwierdzeniami stosunkowo częstego występowania tych zmian w populacji, szczególnie u osób w wieku podeszłym, oraz niewątpliwych korelacji nasilenia tych zmian i objawów klinicznych. Omówienie wyników tych badań jest jednak jedynym sposobem na udokumentowaną prezentację tej choroby na obecnym etapie wiedzy i będzie przedmiotem dalszej części tego rozdziału.

Anatomiczną podstawą SVD jest różny system unaczynienia struktur korowych i podkorowych w mózgu. W przeciwieństwie do unaczynienia kory mózgu, które charakteryzuje się licznymi połączeniami między naczyniami, umożliwiającymi przepływ krwi z jednego obszaru unaczynienia do drugiego, co w dużym stopniu zapobiega powstawaniu znacznych, lokalnych deficytów tego przepływu, mogących być powodem niewielkich obszarowo zawałów, unaczynienie struktur podkorowych dokonuje się przez system stosunkowo długich, ale słabo rozgałęzionych w swoim przebiegu i niemających połączeń z sąsiednimi, naczyń penetrujących. Dotyczy to zarówno unaczynienia struktur głębokich mózgu, takich jak jądra podstawy i sąsiadujące z nimi szlaki istoty białej czy most, jak i unaczynienia istoty białej półkul (*centrum semiovale*), poza obszarem bezpośrednio przylegającym do kory mózgu, zawierającym krótkie włókna kojarzeniowe. Zamknięcie lub znaczne (krytyczne) zwężenie naczynia, które jest wyłącznym dostawcą krwi w określonym obszarze, musi doprowadzić do całkowitej martwicy w tym obszarze, widocznej w ocenie neuropatologicznej i neuroobrazowej jako lakuna. Żadne mechanizmy regulacyjne (autoregulacyjne) nie są w stanie temu zapobiec.

Nie ma zgody co do poglądów co do lokalizacji, budowy i średnicy naczyń nazywanych małymi. W klasycznym ujęciu małymi naczyniami nazywane są małe tętnice o średnicy od 100 do 400 μm , których warstwa śród-

kowa składa się z trzech lub czterech warstw komórek mięśni gładkich. Naczynia te, mające zdolność do znacznej zmiany swojej średnicy, są podstawą mechanizmów autoregulacji krążenia mózgowego. Często do małych naczyń zalicza się również tętniczki mniejsze niż 100 μm , których warstwa środkowa zawiera tylko jedną lub dwie warstwy komórek mięśni gładkich. Niektórzy autorzy do małych naczyń mózgowych oprócz małych tętnic i tętniczek zaliczają również tworzące sieć mikrokrażenia kapilary i żyłki, ponieważ w niektórych chorobach (toczeń rumieniowaty trzewny, choroba Behçeta i in.) zmiany patologiczne dotyczą także tych struktur (Bousser, Biousse, 2004). Jest to zgodne z „radiologiczną” koncepcją małych naczyń jako mikroangiopatii rozumianej jako przeciwieństwo makroangiopatii (choroba dużych naczyń). Nie da się bowiem stwierdzić, czy obserwowane w neuroobrazowaniu zmiany, takie jak leukoarajoza, są wynikiem patologii w małych tętnicach i tętniczkach mózgu czy w sieci mikrokrażenia, a więc we wszystkich naczyniach poniżej 200 μm średnicy.

Istnieje wiele kontrowersji dotyczących klinicznych aspektów choroby małych naczyń. Nie ma badań, które w sposób niebudzący wątpliwości mogłyby ocenić, czy stwierdzany udar lakunarny, potwierdzony obecnością zmian zawałowych o typowej wielkości i lokalizacji w neuroobrazowaniu, a nawet w badaniu neuropatologicznym, jest wynikiem choroby małych, a nie dużych naczyń czy zatorowości sercowej. Nie wiadomo np., czy tzw. małe udary zlokalizowane w *centrum semiovale* (ang. *small centrum semiovale infarcts*) są wynikiem choroby małych naczyń, ponieważ bardzo nieliczne badania neuropatologiczne w tym obszarze dowodzą raczej, że udary te są głównie spowodowane zatorowością pochodzenia sercowego i z dużych naczyń. Nie wiadomo również, do jakiej wielkości zawały w obszarze jąder podstawy są przynajmniej w większości wynikiem choroby małych naczyń. Wiadomo bowiem, że stosunkowo duże, np. o średnicy 3 cm, zawały w zakresie tętnic soczewkowo-prążkowiowych są spowodowane zatorowością pochodzenia sercowego lub z dużych naczyń, a nie patologią w tych tętnicach. Wydaje się, że im mniejszy obszar zawału w tej okolicy mózgu, tym większe jest prawdopodobieństwo, że jego przyczyną jest patologia małych, lokalnych tętnic, a nie serca czy dużych naczyń. Pewnych dowodów na to jednak nie ma.

Przez specjalistów od otępienia SVD jest uważana za przyczynę najczęstszej formy otępienia naczyniopochodnego, tzn. otępienia podkorowego. Ten rodzaj otępienia różni się wyraźnie od innej, klasycznej formy otępienia naczyniopochodnego, tzn. otępienia wielozawałowego (ang. *multi-infarct dementia*). Niedawno opublikowano kryteria diagnostyczne podkorowego niedokrwiennego otępienia naczyniopochodnego (ang. *Subcortical Ischemic Vascular Dementia, SIVD*) (Roman i wsp., 2002).

Oprócz typowych dla lokalizacji podkorowej objawów zaburzeń funkcji poznawczych i dowodów na istnienie choroby naczyniowej mózgu, kryteria te zawierają również objawy wzmacniające rozpoznanie, którymi są inne neurologiczne objawy uszkodzenia struktur czołowych i podkorowych, takie jak zaburzenia chodu, parkinsonizm czy zaburzenia w oddawaniu moczu. W praktyce klinicznej nierzadko można jednak spotkać przypadki powolnego narastania tych objawów, pojedynczo lub w zespołach, w których otępienia nie ma lub nie wysuwa się na plan pierwszy. Czy taka powoli narastająca podkorowa encefalopatia naczyniowa, której najbardziej prawdopodobną przyczyną jest SVD, jest odrębną jednostką chorobową, czy tylko etapem rozwoju SIVD? Odpowiedź na to pytanie nie jest znana. Powoli narastające objawy, głównie ruchowe i poznawcze, ale także autonomiczne i behawioralne objawy SVD, stanowią wyzwanie dla współczesnej medycyny, która dotychczas następstwa chorób naczyniowych mózgu definiowała wyłącznie w kategoriach wydarzeń nagłych, jak udar. W piśmiennictwie można znaleźć pojedyncze prace na ten temat, ale usystematyzowanej wiedzy o przewlekłych i poprzedzających udar objawach niedostateczności krążenia w strukturach podkorowych mózgu nie ma. Być może pozwoliłaby ona w większym stopniu przewidzieć zagrożenie udarem, a nawet mu zapobiec.

Pewną nadzieją na przyżyciowe badanie patologii małych naczyń mózgu jest fotografowanie naczyń siatkówki. Coraz więcej badań wskazuje, że patologia w obrębie naczyń siatkówki może odzwierciedlać stan małych naczyń mózgowych. Stwierdzono, że nieprawidłowości w tych naczyniach, obecność objawu skrzyżowania tętniczo-żylnego, ogniskowe zwężenie tętniczek, krwotoki do siatkówki, kłaczki czy mikrotętniaki, korelują z liczbą niemych zawałów i leukoarajozą w MRI niezależnie od nadciśnienia i innych naczyniowych czynników ryzyka. Udokumentowano również, że progresja choroby małych naczyń w postaci nasilania się leukoarajozy i zwiększania liczby lakun koreluje z poszerzeniem naczyń żylnych siatkówki (Wong, 2004).

Definicja

SVD jest najczęściej występującą, przewlekłą i postępującą angiopatią (mikroangiopatią) małych tętnic mózgowych, zaopatrujących struktury podkorowe, głównie jądra podstawy, istotę białą półkul i pień mózgu. Zmiany patologiczne w naczyniach mają charakter zwyrodnieniowy o typie stwardnienia tętniczek (*arteriolosclerosis*), lipohialinozy lub martwicy włóknikowatej (ang. *fibrinoid necrosis*). Jedynie w naczyniach o większym kali-

brze, szczególnie przy ich odejściu od naczyń głównych, stwierdza się również zmiany o typie miażdżycy (*microatheromata*). W obrazie radiologicznym (przede wszystkim MRI) tej choroby uwidacznia się zmiany w istocie białej (leukoarajoze), lakuny i mikrokrwawienia. Obraz kliniczny SVD jest słabo opisany. Rozwój choroby przez wiele lat może przebiegać bezobjawowo, manifestując się jedynie wymienionymi wyżej zmianami w neuroobrazowaniu. Kliniczne objawy choroby mogą ujawnić się w sposób ostry, w formie lakunarnego udaru niedokrwiennego lub krwotoku śródmózgowego, lub narastać powoli w postaci zaburzeń funkcji poznawczych, szczególnie podkorowych, prowadząc do tzw. podkorowego niedokrwiennego otępienia naczyniopochodnego, któremu towarzyszą inne objawy podkorowe, takie jak zaburzenia chodu, zaburzenia równowagi, objawy parkinsonowskie, zaburzenia w oddawaniu moczu (Roman i wsp., 2002).

W piśmiennictwie istnieje wiele terminów całkowicie lub prawie jednoznacznych z SVD, np. mikroangiopatia mózgowa (ang. *cerebral microangiopathic disease*) oraz zwyrodnieniowa mikroangiopatia mózgowa (ang. *degenerative cerebral microangiopathy*). Niektóre z nich odnoszą się do zmian radiologicznych stwierdzanych w tej chorobie, np. choroba istoty białej (ang. *white matter disease*), inne do mało precyzyjnego obrazu klinicznego zwanego encefalopatią, np. postępująca podkorowa encefalopatia naczyniowa (ang. *progressive subcortical vascular encephalopathy*), podkorowa encefalopatia arteriosklerotyczna (ang. *subcortical arteriosclerotic encephalopathy*) czy podostra encefalopatia arteriosklerotyczna (ang. *subacute arteriosclerotic encephalopathy*). Wielu autorów utożsamia również SVD z chorobą Binswanger, która występuje w piśmiennictwie pod różnymi nazwami. Sam Otto Binswanger nazwał opisywane przez siebie przypadki *encephalitis subcorticalis progressiva*, ale kolejni autorzy wprowadzali nowe nazwy, takie jak: podkorowa encefalopatia miażdżycowa, przewlekła encefalopatia podkorowa, podkorowa encefalopatia nadciśnieniowa typu Binswanger.

Niektórzy autorzy używają nazwy „choroby małych naczyń” w liczbie mnogiej, jako grupy chorób charakteryzujących się zmianami w ścianach małych naczyń, niezależnie od ich charakteru. Zmiany te mogą wystąpić w formie ostrej i wynikać z zapalenia, zakażeń lub z uszkodzenia toksycznego, w tym polekowego (amfetamina, kokaina), lub wiązać się z procesem nowotworowym. Mogą także narastać powoli jako przewlekłe choroby małych naczyń, wśród których wyróżnia się cztery główne grupy:

a) zwyrodnieniową chorobę małych naczyń, która jest głównym tematem tego rozdziału;

b) mózgową angiopatię amyloidową, która jednak w równym stopniu dotyczy małych naczyń korowych i podkorowych oraz objawia się deficytami zarówno korowymi, jak i podkorowymi;

c) mitochondrialną encefalopatię z kwasicą mleczanową i epizodami udaropodobnymi (ang. *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like Episodes*, MELAS), charakteryzującą się migrenowymi bólami głowy, drgawkami i udaropodobnymi epizodami o lokalizacji często potylicznej, a więc z zajęciem również naczyń korowych;

d) mózgową autosomalnie dominującą arteriopatię z zawałami podkorowymi i leukoencefalopatią (ang. *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*, CADASIL), o lokalizacji głównie podkorowej, która jest przedmiotem osobnego rozdziału (Boussier, Biousse, 2004).

Patologia

Liczba badań, które opisują zmiany patologiczne typowe dla SVD, jest niewielka; rzadko bowiem wywołują one choroby, które są bezpośrednią przyczyną zgonu. Z tego powodu współczesna wiedza na temat zmian patomorfologicznych w SVD opiera się nadal na wynikach prac Fishera pochodzących z lat sześćdziesiątych i siedemdziesiątych ubiegłego stulecia.

Najbardziej typowe dla SVD zmiany o charakterze **lipohialinozy** rozwijają się w małych tętnicach i tętniczkach o średnicy od 40 do 200 μm . Lipohialinozę poprzedza zwykle faza ostra, tzw. **martwica włóknikowata**, którą charakteryzuje martwica warstwy środkowej z naprzemiennymi przewężeniami i poszerzeniami naczyń. Martwica włóknikowata jest charakterystyczna dla chorych z objawami przełomu nadciśnieniowego i zrzucawki. Stwierdza się ją w kapilarach i tętniczkach naczyń mózgu, siatkówki i nerek. Jest najlepiej widoczna w poszerzonych segmentach naczyń. Dla lipohialinozy typowy jest rozpłem kolagenu w miejscu komórek mięśni gładkich i nacieki z komórek piankowatych. Konsekwencją lipohialinozy jest usztywnienie ściany naczyń wynikające z pogrubienia jego ściany i zwężenie jego światła. Czasem pojęcia „lipohialinoza” i „martwica włóknikowata” używane są zamiennie (Lastilla, 2006).

Nie poznano, jak dotąd, mechanizmów patofizjologicznych odpowiedzialnych za powstanie lipohialinozy. Większość autorów przyjmuje, że kluczowe znaczenie mają wysokie wartości ciśnienia tętniczego. W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach stwierdzono pojawienie się lipohialinozy w naczyniach, w których wystąpił

skurcz naczyń wywołany wysokim ciśnieniem tętniczym. Niestety, nie ma dowodów, że taki sam mechanizm zachodzi u ludzi. Argumentem przeciwko tej koncepcji jest fakt dużego rozpowszechnienia u ludzi zmian o typie lipohialinozy, mimo rzadkich obecnie przypadków złośliwego nadciśnienia, które mogłyby prowokować taki mechanizm. Nie można wykluczyć, że nie skoki ciśnienia tętniczego, ale przewlekłe, niewysokie nadciśnienie, wywołuje proces lipohialinozy w naczyniach (Wardlaw, 2003).

Zmiany (blaszki) miażdżycowe stwierdza się w naczyniach o większej średnicy, od 200 do 800 μm . Są one zlokalizowane tuż przy odejściu naczynia przeszywającego, w jego części proksymalnej, lub w naczyniu większym, od którego bezpośrednio odchodzi naczynie przeszywające. Udar może być rezultatem pęknięcia blaszki miażdżycowej i zakrzepu lub hipoperfuzji będącej skutkiem znacznego ograniczenia przepływu krwi przez zamknięte naczynie.

Zmiany o charakterze **hialinozy**, zwane niekiedy „prostą” chorobą małych naczyń (ang. *simple small vessel disease*) w odróżnieniu od lipohialinozy, czyli „złożonej” choroby małych naczyń (ang. *complex small vessel disease*), są stosunkowo częste i powodują przewężenie światła naczynia. Nie wiadomo, czy hialinoza poprzedza wystąpienie lipohialinozy ani czy sama może być powodem objawów klinicznych. Być może jest tylko wykładnikiem starzenia się naczyń.

Nie ma też zgodności w piśmiennictwie na temat roli **tętniaków Charcota i Boucharda**, które przez dłuższy okres były uważane za ważną przyczynę powstawania lakun czy krwotoków. Obecnie przeważa koncepcja, że te tętniaki powstają na skutek rozwarstwienia ściany małego naczynia jako konsekwencji mikrozakrzepu. Niektórzy uważają nawet, że jest to artefakt, który tworzy się podczas przygotowania materiału histologicznego do badań.

Leukoarajoza

Definicja

Termin „leukoarajoza” (gr. *leuko* – biały; *araisosis* – rozrzedzenie) jest pojęciem radiologicznym. Po raz pierwszy został wprowadzony przez Hachinskiego i wsp. w 1987 r. (Hachinski i wsp., 1987) jako określenie plamistych lub rozlanych zmian wokół komór bocznych i w *centrum semiovale*, widocznych w tomografii komputerowej (CT). Badania MRI w sekwencjach T2-zależnych lub w technice FLAIR zmiany te pokazują jako hiperintensywne czapeczki, obwódki czy „halo” w okolicy okołokomorowej oraz mnogie, punktowe lub plamiste, częściowo lub cał-

kowicie zlewające się obszary w istocie białej podkorowej lub okołokomorowej. Niektórzy autorzy termin „leukoarajoza” rezerwują dla zmian stwierdzanych w CT, a dla zmian widocznych w MRI używają określenia „zmiany istoty białej” (ang. *White Matter Changes*). Zasadność tego rozróżnienia terminologicznego wynika z różnej czułości obu technik neuroobrazowania w wykrywaniu tych zmian. MRI jest znacznie bardziej czułą metodą i pozwala wykrywać zmiany na znacznie wcześniejszym etapie ich rozwoju. Niemniej obie techniki obrazują te same zmiany patologiczne, w przebiegu tej samej choroby, dlatego zgodnie z większością autorów określenie „leukoarajoza” w tym rozdziale jest synonimem zmian w istocie białej stwierdzanych w MRI (Norrvig, 2003).

Mechanizm powstawania leukoarajozy nie jest poznany. Istnieje wiele przesłanek, że ma ona tło naczyniowe, a nie zwyrodnieniowe miąższu mózgu. Czy to stwierdzenie jest prawdziwe tylko w odniesieniu do leukoarajozy towarzyszącej chorobom naczyniowym mózgu, czy także do leukoarajozy występującej w procesie starzenia się lub w chorobach zwyrodnieniowych mózgu, nie wiadomo.

Argumentem za niedokrwinnym pochodzeniem zmian o typie leukoarajozy są wyniki badań epidemiologicznych wskazujących na podobny profil naczyniowych czynników ryzyka u chorych z leukoarajozą i u chorych z udarem (Pantoni, Garcia, 1995), większe ryzyko udaru i innych chorób naczyniowych, np. zawału serca, u chorych z leukoarajożą (Lindgren i wsp., 1994), zwiększone ryzyko wystąpienia otępienia naczyniopochodnego po udarze u chorych z leukoarajożą i wyraźnie gorsze rokowanie w przypadku współistnienia udaru z leukoarajożą (Inzitari i wsp., 1989). Przemawiają za tym też wyniki badań przepływu mózgowego, które wykazały, że obszar leukoarajozy w porównaniu z prawidłową istotą białą charakteryzuje znacznie gorszy przepływ mózgowy (Meguro i wsp., 1990). Badając neuropatologicznie obszary mózgu, w których występowały wcześniej zmiany radiologiczne o charakterze leukoarajozy, stwierdzono zanik aksonów i oligodendrogleju (Inzitari i wsp., 1989), podobnie jak w leukoencefalopatii na skutek przewlekłego niedotlenienia (Ginsberg i wsp., 1976), lub na obrzeżu zawału mózgu (Brun, Englund, 1986). Badania eksperymentalne u zwierząt wykazały również, że przewlekłe niedokrwienie wywołuje uszkodzenie oligodendrogleju i aksonów istoty białej, takie samo jak u ludzi z leukoarajożą (Ni i wsp., 1995).

W badaniach neuropatologicznych obszarów leukoarajozy stwierdza się także demielinizację i gliozę wokół naczyń, poszerzenie przestrzeni Robina-Virchowa lub małe lakuny. W przypadkach nasilonej leukoarajozy stwierdza się utratę aksonów i komórek glejowych, szczególnie oligodendrocytów, rozrzedzenie włókien mielinowych z zaoszczędzeniem włókien U z towarzyszącą spongiozą.

Epidemiologia

Leukoarajoza w populacji ludzi starszych bez żadnych deficytów neurologicznych występuje stosunkowo często. Badania CT osób zdrowych po 65. r.ż. wykazały jej obecność w 30% przypadków, a MRI nawet w 100% przypadków (Meino, Hachinski, 2000). U chorych z jednym udarem lakunarnym w badaniu MRI występuje ona w 30%, a u chorych, u których udarowi lakunarnemu towarzyszą zawały nieme – aż w 69%. Leukoarajoza jest stosunkowo częsta w chorobach zwyrodnieniowych mózgu. Na przykład w chorobie Alzheimera nasiloną leukoarajozę w okolicy okołokomorowej stwierdza się u 26–70% chorych, a podkorowo u 20–25% (Martinez-Lage, Hachinski, 1998). W otępieniu naczyniopochodnym częstość leukoarajozy szacuje się nawet na 80% (Meino, Hachinski, 2000).

Najważniejszymi czynnikami ryzyka leukoarajozy są wiek i nadciśnienie tętnicze. Inne naczyniowe czynniki ryzyka, takie jak cukrzyca, choroby serca czy miażdżycę tętnic szyjnych, nie są wymieniane przez wszystkich autorów. Nieliczne badania podkreślają znaczenie markerów zapalenia jako czynników ryzyka leukoarajozy. W badaniu *The Rotterdam Scan Study* udokumentowano, że takim czynnikiem ryzyka leukoarajozy w 3-letniej obserwacji jest zwiększone stężenie białka CRP.

Obrazowanie

Leukoarajozę w CT charakteryzują plamiste lub rozlane zmiany wokół komór bocznych i w *centrum semiovale*. Badania MRI w obrazach T2-zależnych lub w technice FLAIR zmiany te pokazują jako hiperintensywne czapeczki, obwódki czy „halo” w okolicy okołokomorowej oraz mnogie, punktowe, plamiste, częściowo lub całkowicie zlewające się obszary w istocie białej podkorowej lub okołokomorowej. W obrazach T1-zależnych zmiany o charakterze leukoarajozy są niewidoczne.

Badania MRI za pomocą tensora dyfuzji wskazują na uszkodzenie dróg nerwowych przebiegających w istocie białej. Badania spektroskopii rezonansu magnetycznego wykazują obniżony poziom N-acetyloasparginianu i podwyższony poziom choliny. Z kolei badania za pomocą PET pokazują hipometabolizm i obniżony przepływ mózgowy w tym obszarze.

Badania przepływu mózgowego za pomocą badania MRI wykazały, że obszar leukoarajozy w porównaniu z prawidłową istotą białą charakteryzuje znacznie gorszy przepływ mózgowy (Meguro i wsp., 1990).

Obraz kliniczny

Stwierdzenie leukoarajozy w neuroobrazowaniu jest najczęściej przypadkowe i niezwiązane z obecnością specyficznych objawów neurologicznych. Czasem koreluje z obecnością zaburzeń poznawczych czy innych dyskretnych deficytów neurologicznych.

W badaniu ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*), przeprowadzonym na stosunkowo młodej populacji ludzi zdrowych (45–64 lata), stwierdzono, że osoby z leukoarajożą współistniejącą z zawałami niemymi w obrazie MRI mają wyraźne deficyty w zakresie pamięci werbalnej, fluencji słownej i sprawności psychoruchowej w porównaniu z osobami bez takich zmian (Mosley i wsp., 2005). Podobne wyniki uzyskano w populacjach starszych, uczestniczących w badaniu *Rotterdam Scan Study*, w badaniu *Epidemiology of Vascular Ageing Study*, czy w *Cardiovascular Health Study* (Longstreth i wsp., 2005).

Obecny stan wiedzy nie pozwala na precyzyjny opis objawów klinicznych wynikających z leukoarajozy. Przedstawione wyżej badania epidemiologiczne wyraźnie wskazują na związek leukoarajozy z otępieniem i innymi objawami neurologicznymi o lokalizacji podkorowej, a także z udarem, szczególnie lakunarnym i krwotokiem śródmózgowym (zob. odpowiednie rozdziały). Na ile jednak te objawy, zespoły i choroby wiążą się z leukoarajożą, a na ile z innymi radiologicznymi wykładnikami SVD, nie wiadomo.

Rokowanie

Leukoarajoza nasila się wraz z wiekiem u znacznego odsetka osób, ale jej znaczenie jako czynnika ryzyka zaburzeń poznawczych nie jest w sposób jednoznaczny rozstrzygnięte. W badaniu austriackim (*Austrian Stroke Prevention Study*), przeprowadzonym u 273 chorych ok. 60. r.ż. wykazano, że w czasie 3-letniej obserwacji zmiany o charakterze leukoarajozy wyraźnie nasilają się u ok. 20% osób, ale nie powoduje to pogorszenia sprawności poznawczej w testach psychometrycznych.

Z kolei w czasie 5-letniej obserwacji uczestników badania CHS przeprowadzonego na materiale 5888 osób powyżej 65. r.ż. leukoarajoza nasiliła się u 28% osób, ale u większości uczestników (85%) w niewielkim stopniu. Autorzy tego badania udokumentowali, że równolegle z nasilaniem się zmian o typie leukoarajozy pogarszają się funkcje poznawcze. Czynnikiem ryzyka nasilania się leukoarajozy było palenie papierosów i obecność udaru w neuroobrazowaniu na początku obserwacji (Longstreth i wsp., 2005). Interesujące są wyniki badań wskazują-

cych na korelacje choroby małych naczyń z zaburzeniami funkcji wykonawczych, pamięci i szybkości przetwarzania informacji, co świadczy o dysfunkcji korowej w tych przypadkach (Prins i wsp., 2005).

Leukoarajoza zwiększa ryzyko udaru mózgu i zawału serca, a u chorych z udarem – ryzyko nawrotu choroby. Leukoarajoza zwiększa też ryzyko krwawienia u osób leczonych lekami przeciwzakrzepowymi lub fibrynolitycznymi. Na przykład w badaniu SPIRIT jej obecność aż 7-krotnie zwiększała ryzyko krwawienia (The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial [SPIRIT] Study Group, 1997). Jej obecność w neuroobrazowaniu jest niezależnym czynnikiem ryzyka ukrwotoczenia udaru niedokrwinnego po podaniu rtPA (Neumann-Haefelin i wsp., 2006).

Leczenie

Nie ma leczenia przyczynowego leukoarajozy. Największe znaczenie ma profilaktyka, czyli leczenie naczyniowych czynników ryzyka.

Lakuny

Definicja

Lakuny są to ogniska zawałowe o maksymalnej średnicy do 15 mm (Lastilla, 2006), widoczne w badaniach neuroobrazowych i patologicznych, zlokalizowane w strukturach podkorowych lub istocie białej okołokomorowej. Najczęściej zlokalizowane są w jądrach podstawy, szczególnie w skorupie i we wzgórzu, w torebce wewnętrznej i w moście. Według badania *Rotterdam Scan Study*, lakuny w tej lokalizacji występują aż w 80%. Lakuny mogą występować jako zmiany pojedyncze lub mnogie. Jeśli lakuna nie wiąże się z wystąpieniem nagłych objawów ogniskowego lub uogólnionego deficytu neurologicznego, to taką zmianę określa się jako zawał niemy (ang. *silent brain infarction*) (Caplan, 1994). Lakuny mogą też być objawowe. W takich przypadkach, jeśli są odpowiedzialne za nagłe objawy neurologiczne ogniskowe lub uogólnione, to mamy do czynienia z udarem lakunarnym. Niektórych chorych charakteryzuje stopniowo narastający deficyt neurologiczny, np. w postaci zaburzeń poznawczych, objawów uszkodzenia układu pozapiramidowego, zaburzeń chodu itd. (naczyniowa encefalopatia podkorowa), który w konsekwencji może prowadzić do naczyniowego otępienia podkorowego.

W 1984 r. Poirier i Derouesne wprowadzili neuropatologiczny podział lakun na trzy typy:

- **typ I:** nieregularne jamy zawierające zwyrodniałe komórki mózgowe i makrofagi wypełnione lipidami oraz naczynia otoczone warstwą gleju (zmiany podobne do stwierdzanych w udarach korowych); zmiany tego typu odpowiadają starym, drobnym zawałom;

- **typ II:** charakteryzuje się dodatkowo obecnością licznych makrofagów obładowanych hemosyderyną; uważa się, że reprezentuje on zmiany będące skutkiem krwotoków;

- **typ III:** stanowią poszerzenia przestrzeni okołonaczyniowych (przestrzenie Robina-Virchow); zwykle mają regularny kształt i są otoczone warstwą śródbłonna oraz zawierają fragment prawidłowego naczynia.

Opisano kilka rodzajów lakun typu III. Ich obecność nie jest wiązana ze szczególną patologią mózgu. Niedawno opisano **lakuny typu Ib**, inaczej nazywane niekompletnym udarem lakunarnym, w których obrębie stwierdzono martwicę komórek nerwowych przy stosunkowo dobrze zachowanych komórkach glejowych i które powstają na skutek częściowego lub krótko trwającego (np. w wyniku obrzęku) zamknięcia naczynia (Lammie, 2000).

Epidemiologia

Zawały nieme w populacji ludzi starszych, po 60. r.ż., stwierdza się stosunkowo często. W badaniu *Rotterdam Scan Study* w populacji ludzi zdrowych w wieku od 60 do 90 lat ich częstość oszacowano na 20% (Vermeer i wsp. 2002a), a w badaniu *Cardiovascular Heart Study* na 28% (Price i wsp., 1997). Ich odsetek zwiększa się wraz z wiekiem. Przynajmniej jedną lakunę stwierdza się u 8% osób w wieku 60–64 lata. U osób w przedziale wiekowym 85–90 lat odsetek ten wynosi aż 35% (Vermeer i wsp., 2002a). W ok. 66% przypadkach lakuny są pojedyncze (Longstreth i wsp., 1998).

U osób z objawami chorób naczyniowych, uczestniczących w badaniu SMART (ang. *Second Manifestation of Arterial Disease*), o średniej wieku 58 lat, częstość występowania zawałów niemych wynosiła 17%. W populacji ogólnej taka sama częstość zawałów niemych występuje u osób nawet 10 lat starszych (Giele i wsp., 2004).

Niektórzy obserwują różnice częstości występowania udarów niemych między kobietami i mężczyznami. Na przykład w badaniu *Rotterdam Scan Study* wykazano, że udary nieme występują częściej u kobiet i to w każdym przedziale wieku; odsetek ten wynosił 23%, u mężczyzn zaś 17%.

Czynniki ryzyka

Znaczenie naczyniowych czynników ryzyka u osób z rozpoznaniem zawałów niemych było badane w kilku dużych prospektywnych badaniach populacyjnych (Vermeer i wsp., 2002a; Longstreth i wsp., 1998).

Na przykład w badaniu *Rotterdam Scan Study* istotnymi czynnikami ryzyka niemego zawału okazały się płeć żeńska (OR = 1,04, 95% CI: 1,00–1,8) i nadciśnienie tętnicze (OR = 2,4, 95% CI: 1,7–3,3). W tym samym badaniu udokumentowano, że cukrzyca i palenie papierosów nie miały związku z ryzykiem niemego zawału (Vermeer i wsp., 2002a), a w badaniu *Cardiovascular Health Study* czynnikami ryzyka zawałów niemych okazały się: ciśnienie skurczowe, zwiększone stężenie kreatyniny, palenie papierosów, zwężenie tętnicy szyjnej powyżej 50%, płeć męska i cukrzyca (Longstreth i wsp., 1998).

Wśród niezależnych czynników ryzyka niemych zawałów wymienia się także leukoarajozę w neuroobrazowaniu (Longstreth i wsp., 2002), zwiększone stężenie homocysteiny (Matsui i wsp., 2001; Vermeer i wsp., 2002b; Kim i wsp., 2003) genotyp TT genu *MTHFR* (Kohara i wsp., 2003), zwiększone stężenie CRP w surowicy (van Dijk i wsp., 2005) niski BMI (Kotani i wsp., 2004) i zespół metaboliczny (Kwon i wsp., 2006).

Obraz radiologiczny

Badanie rezonansu magnetycznego w czasie T2 wykazuje zmiany hiperintensywne o wielkości od 3 mm do 10 mm, w czasie T1 i w badaniu techniką FLAIR ujawnia korespondujące zmiany hipointensywne. Badanie techniką PD (ang. *Proton Density*) pozwala odróżnić lakunę od poszerzenia przestrzeni okołonaczyniowej.

Obraz kliniczny

Zawały nieme nie dają z definicji objawów udaru mózgu, ale mogą być odpowiedzialne za różne subtelne deficyty neurologiczne, np. zaburzenia poznawcze, objawy parkinsonizmu, zaburzenia chodu itd. Taki zespół objawów neurologicznych, występujący u osób z obecnością licznych lakun i/lub leukoarajozy nazywa się **naczyniową encefalopatią podkorową**. Rzadko, jak dotąd, kliniczne znaczenie choroby małych naczyń było badane w aspekcie różnych subtelnych deficytów neurologicznych. Przykładem takiej analizy jest badanie *Cardiovascular Health Study*, które wykazało, że objawy neurologiczne, w postaci niewielkich zaburzeń poznaw-

czych i niewielkiej niesprawności kończyn, występowały u 11% osób z obecnością lakun w neuroobrazowaniu (Longstreth i wsp., 1998).

Z czasem niektórzy pacjenci z obecnością niemych zawałów i leukoarajozy spełniają kryteria **niedokrwienne go ośpienia podkorowego** (ang. *subcortical vascular isachemic dementia*).

Niedokrwienne ośpienie podkorowe jest zespołem stopniowo postępujących zaburzeń poznawczych i ogniskowych objawów neurologicznych, które są wynikiem choroby małych naczyń mózgowych, manifestującej się w obrazowaniu obecnością lakun i/lub leukoarajozy. Częstość występowania podkorowego ośpienia naczyniowego szacuje się od 36–57% ośpień naczyniopochodnych. U osób z podkorowym ośpieniem naczyniowym występują zaburzenia w zakresie funkcji wykonawczych i zaburzenia pamięci, które wyraźnie źle wpływają na funkcjonowanie. Dodatkowo osoby te mają objawy SVD w neuroobrazowaniu (lakuny, leukoarajoza) i objawy neurologiczne, które wynikają z uszkodzenia struktur podkorowych, takie jak niedowład połowiczy, niedowład mięśni twarzy, objaw Babińskiego, zaburzenia czucia, dyzartia, zaburzenia chodu, objawy pozapiramidowe. Objawy takie, jak zaburzenia koordynacji ruchowej, zaburzenia chodu (chód małymi krokami, chód apraktyczno-ataktyczny), upadki i zaburzenia równowagi, zaburzenia w oddawaniu moczu (potrzeba szybkiego oddawania moczu), dyzartria, dysfagia, objawy pozapiramidowe, zaburzenia behawioralne (depresja, zaburzenia osobowości, zespół rzekomoopuszkowy, spowolnienie), wzmacniają rozpoznanie podkorowego ośpienia naczyniowego. Objawy takie, jak wczesne i szybko postępujące zaburzenia pamięci i innych funkcji korowych (afazja transkorykalna czuciowa, apraksja i agnozja), bez widocznych w neuroobrazowaniu zmian odpowiedzialnych za ich obecność, znacznie zmniejszają prawdopodobieństwo rozpoznania niedokrwienne go ośpienia podkorowego (Roman i wsp., 2002). Niedokrwienne ośpienie podkorowe zawiera w sobie patologie „stanu lakunarnego” (fr. *etat lacunaire*) i obraz kliniczny choroby Binswanga (Roman i wsp., 2002).

Obecnie nie ma leczenia przyczynowego tego schorzenia. Wskazane jest przestrzeganie zasad prewencji wtórnej, tzn. zaprzestanie palenia papierosów, normalizacja ciśnienia tętniczego, leczenie cukrzycy, stosowanie leków przeciwplatektykowych i prawidłowe nawodnienie. Jak dotąd, poza normalizacją ciśnienia tętniczego i leczeniem cukrzycy, żadne z zaleceń nie spełnia warunków medycyny opartej na faktach.

Rokowanie

Obecność przynajmniej jednego zawału niemego zwiększa ryzyko udaru w obserwacji 4-letniej aż od 2 do 10 razy (Bernick i wsp., 2001; Kario i wsp., 2001; Kobayashi i wsp., 1997). Czynniki ryzyka udaru niedokrwiennego u osób, które miały stwierdzony wcześniej zawał niemym, jest nadciśnienie tętnicze, pogrubienie ściany tętnicy szyjnej wewnętrznej i migotanie przedsionków (Bernick i wsp., 2001).

Wyniki badania *Cardiovascular Heart Study* wykazały, że odsetek nowych ognisk niedokrwienych w czasie 4-letniej obserwacji osób z prawidłowym wyjściowym obrazem MRI wynosi 17,7% i większość z nich jest zawałami niemymi (ok. 90%). Obecność tych zawałów była związana z wyraźnie gorszymi wynikami testów psychometrycznych (Longstreth i wsp., 2002).

Obecność przynajmniej dwóch zawałów niemych w obrazie MRI prawie 2-krotnie zwiększa ryzyko udaru w 4-letniej obserwacji (Bernick i wsp., 2001). Ryzyko otępienia u osób z niemym zawałem w czasie ponad 3-letniej obserwacji zwiększa się 2-krotnie. Osoby z zawałem niemym w okolicy wzgórzowej charakteryzują się zaburzeniami pamięci, a osoby z zawałem niemym w innych okolicach zaburzeniami sprawności psychoruchowej (Vermer i wsp., 2003).

Leczenie

Nie ma leczenia objawowego niemych zawałów. Obecnie najważniejszym czynnikiem jest prewencja, polegająca na leczeniu czynników ryzyka (Blass, Ratan, 2003).

Mikrokrwotoki

Definicja

Badania neuropatologiczne pozwalały na detekcję mikrokrwotoków już w latach sześćdziesiątych ubiegłego stulecia. Wprowadzona niedawno technika echo-gradient w sekwencjach T2 MRI, która pozwala na detekcję związków zawierających żelazo (hemosyderyny), umożliwia rzetelne określenie rozpowszechnienia mikrokrwotoków i ocenę ich znaczenia prognostycznego (Koennecke, 2006). Mikrokrwotoki w obrazach echo-gradient T2 MRI są to hipointensywne obszary o średnicy 2–5 mm. W badaniach neuropatologicznych te hiperintensywne obszary stanowią ogniska makrofagów zawierających

hemosyderynę. Są one zwykle zlokalizowane przy naczyniach, w których stwierdza się lipofibrohialinozę i nieco rzadziej amyloidozę. Zmiany hipointensywne w obrazach echo-gradient T2 zlokalizowane w rowkach mózgowych nie są uważane za mikrokrwotoki. Uważa się, że mikrokrwotoki są wynikiem zwiększonej przepuszczalności małych naczyń, tak jak to się dzieje w przypadku innych patologii będących skutkiem mikroangiopatii.

Epidemiologia

W populacji ludzi starszych bez objawów uszkodzenia układu nerwowego i bez wywiadu w kierunku chorób neuropsychiatrycznych częstość występowania mikrokrwotoków szacuje się na kilka procent. Najczęściej są zlokalizowane w jądrach podstawy i we wzgórzu. Znacznie częściej mikrokrwotoki towarzyszą krwotokom samistnym (17–80% przypadków), zarówno o lokalizacji głębokiej jak i korowej, udarom niedokrwinnym (25% przypadków), w tym najczęściej udarom lakunarnym (nawet do 62%). U chorych z mnogimi lakunami i nadciśnieniem są obecne aż w 71%. Stwierdzono, że liczba mikrokrwotoków koreluje z nasileniem SVD, tzn. z ciężkością leukoarajozji i liczbą lakun (Koennecke, 2006).

Czynniki ryzyka mikrokrwotoków jest starszy wiek, rasa azjatycka, leukoarajozja i angiopatia amyloidowa. Nie ma zgodności co do znaczenia nadciśnienia tętniczego czy przerostu lewej komory jako czynników ryzyka tych zmian. Udokumentowano, że genotyp z allelem $\epsilon 2$ lub $\epsilon 4$ genu *APOE* jest czynnikiem ryzyka mikrokrwotoków płatowych, natomiast nie ma wpływu na ryzyko mikrokrwotoków głębokich (Kim i wsp., 2005). Sugeruje to odmienność patofizjologiczną mikrokrwotoków zlokalizowanych w różnych strukturach mózgu.

Obraz radiologiczny

Mikrokrwotoki w obrazach echo-gradient T2* MRI są to hipointensywne obszary o średnicy 2–5 mm. Nie są widoczne w CT ani w badaniach innymi technikami neuroobrazowymi (Koennecke, 2006).

Obraz kliniczny

Mikrokrwotoki uważane są ogólnie za zmiany klinicznie nieme, choć ostatnio pojawiły się doniesienia, że powodują zaburzenia poznawcze. Mikrokrwotoki należy różnicować z naczyniakami jamistymi. W przeciwieństwie do

mikrokrwotoków naczyniaki jamiste są widoczne w klasycznych obrazach T2-zależnych (Koennecke, 2006).

Rokowanie

Mikrokrwotoki towarzyszące udarom, zarówno krwotocznym, jak i niedokrwiennym, zwiększają ryzyko nawrotu udaru, tak niedokrwiennego, jak i krwotocznego. Mikrokrwotoki korelują z nasileniem leukoarajozji, z liczbą udarów lakunarnych i krwotoków (Kato i wsp., 2002). Zwiększają także ryzyko powikłań krwotocznych po aspirynie i lekach przeciwzakrzepowych.

Leczenie

Obecnie nie ma leczenia objawowego mikrokrwotoków.

Udar lakunarny

Definicja

Pojęcie udaru lakunarnego zostało wprowadzone w latach pięćdziesiątych XX w. i odnosi się do zawałów niedokrwiennych o niewielkich rozmiarach (średnica 2–20 mm), zlokalizowanych w skorupie, jądrze ogoniastym, wzgórzu, moście, torebce wewnętrznej i istocie białej (kolejność malejąca), które są skutkiem zamknięcia drobnych naczyń przeszywających, tzn. gałęzi soczewkowo-prążkowiowych odchodzących od tętnicy mózgu przedniej i środkowej, gałęzi wzgórzowo-przeszywających odchodzących od tętnicy mózgu tylnej i gałęzi paramedianalnych odchodzących od tętnicy podstawnej (Donnan i wsp., 2002). Udary lakunarne charakteryzuje specyficzny obraz kliniczny. Badania wskazują, że w 85–90% przypadków udary lakunarne są spowodowane lipohialinozą małych tętnic lub miażdżycą. W pozostałych przypadkach (10–15%) udary lakunarne są spowodowane zatorami z dużych naczyń lub z serca (Arboix, Martí-Vilà, 2004). Udokumentowano, że tożsronne zwężenie tętnic szyjnych występuje u 5–19% chorych z rozpoznaniem udaru lakunarnego, a migotanie przedsionków u ok. 5% chorych z tej grupy (Benavente i wsp., 2005). Bardzo rzadko przyczyną udaru lakunarnego mogą być choroby hematologiczne (samoistna małopłytkowość), pierwotny zespół antyfosfolipidowy, angiopatia amyloidowa, zapalenia naczyń (w przebiegu tocznia rumieniowego

trzewnego i guzkowego zapalenia tętnic) czy zakażenie przebiegające z zapaleniem naczyń (neuroborelioza, AIDS) (Ringelstein, Nabavi, 2005).

Udary w przebiegu SVD, wg kryteriów TOAST, stanowią specyficzną podgrupę udarów lakunarnych, która w przeciwieństwie do klasycznego rozumienia udaru lakunarnego (bez rozważania jego przyczyny) wyklucza obecność potencjalnego źródła zatorowości pochodzenia sercowego czy z dużych naczyń mózgowych oraz rzadkich przyczyn mikroangiopatii (Adams i wsp., 1993).

Mechanizm powstawania udaru lakunarnego nie jest dokładnie poznany. Są dwie koncepcje na ten temat. Pierwsza zakłada, że udar lakunarny jest wynikiem braku przepływu krwi przez małe naczynia z powodu zatoru, zamknięcia jego światła przez lipohialinozę lub na skutek hipoperfuzji, a druga, że udar lakunarny jest wynikiem upośledzonej przepuszczalności ścian naczyń przeszywających (Wardlaw i wsp., 2003). Zaburzenie przepuszczalności zapoczątkowuje uszkodzenie śródbłonna naczyń przez nadciśnienie tętnicze i cukrzycę. W konsekwencji ściana naczynia zwiększa przepuszczalność dla różnych składników krwi, dochodzi do jej obrzęku i uszkodzenia. W dalszym etapie składniki krwi przechodzą poza naczynie. Prowadzi to do obrzęku przestrzeni pozanaczyniowej i uszkodzenia znajdujących się tu komórek. Za tą ostatnią koncepcją przemawiają wyniki badań eksperymentalnych wskazujących na wzrost poziomu markerów aktywacji komórek śródbłonna u chorych z udarem lakunarnym, badania MRI z podaniem kontrastu u osób z leukoarajozją, które udokumentowały jego „przeciek” poza drobne naczynia w obszarze leukoarajozji, oraz badania autopsyjne, które wykazały obecność białek osocza poza naczyniami w obszarze leukoarajozji (Wardlaw i wsp., 2003). Poparciem dla tej koncepcji jest też bardzo częste, bo aż w 65% udarów lakunarnych, stopniowe narastanie objawów neurologicznych, które jest stwierdzane tylko w 24% udarów o innej etiologii (Steinke, Ley, 2002).

Nie ma jednoznacznych opinii, w jaki sposób przewlekły proces „przecieku” różnych składników krwi poza naczynie prowadzi do „ostrego” wystąpienia objawów udaru.

Jedna z koncepcji zakłada, że wystąpienie objawów klinicznych wiąże się z przekroczeniem przez gromadzące się poza naczyniem białka osocza „punktu krytycznego”, powyżej którego zachodzi blokada transmisji międzykomórkowej. Według innej stopniowe gromadzenie się płynu poza naczyniem prowadzi do krytycznego zwężenia światła naczynia i upośledzenia/braku przepływu przez naczynia (Wardlaw i wsp., 2003; Wardlaw, 2005).

Epidemiologia

Udary lakunarne stanowią od 11 do 27% udarów niedokrwiennych. Znacznie częściej współlistnieją z leukoarajozą niż inne etiologie udaru. W badaniu *Helsinki Aging Memory Study* odsetek przypadków współlistnienia leukoarajozy z udarem lakunarnym w badaniu MRI wynosił ok. 50%, a w udarach korowych ok. 20–30% (Mantyla i wsp., 1999).

Wiek jest najważniejszym czynnikiem ryzyka udarów lakunarnych. Po 55. r.ż. częstość udarów, także lakunarnych, podwaja się co 10 lat. Wiek zachorowania na udar lakunarny wynosi od 55 do 75 lat. Większość badań wskazuje, że choroba występuje nieco częściej u mężczyzn.

Nadciśnienie tętnicze jest najważniejszym modyfikującym czynnikiem ryzyka. Zwiększa występowanie udaru lakunarnego od 5 do 9 razy. Fisher, na podstawie wyników swoich badań, które wykazały nadciśnienie tętnicze u 111 ze 114 przebadanych przez niego chorych, forsował pogląd, że nadciśnienie jest czynnikiem bezpośrednio odpowiedzialnym za powstawanie udarów lakunarnych. Kolejne prace nie potwierdziły już tak dużej częstości nadciśnienia w tej grupie chorych. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego u chorych z udarem lakunarnym mieści się w zakresie od 24–73% (Lastilla, 2006). Niedawno opublikowana metaanaliza badań oceniających znaczenie nadciśnienia tętniczego w udarach lakunarnych w porównaniu z pozostałymi rodzajami udaru wykazała, że w tej pierwszej grupie nadciśnienie tętnicze występuje nieco częściej (OR = 1,22, 95% CI: 1,20–1,25). Wynik ten należy jednak interpretować ostrożnie, ze względu na różnorodność stosowanych definicji udarów lakunarnych w różnych badaniach, które były w tej metaanalizie brane pod uwagę (Jackson, Sudlow, 2005a).

Cukrzyca jest udokumentowanym czynnikiem ryzyka udaru mózgu i zwiększa prawdopodobieństwo jego wystąpienia 2–3-krotnie. Badania epidemiologiczne, przeprowadzone u chorych z udarem lakunarnym, wykazały, że cukrzyca w tej grupie osób występuje z częstością od 2 do 37% i zwiększa ryzyko tego rodzaju udaru mózgu od 2 do 3,6 razy. Są to obserwacje podobne do wyników uzyskanych u chorych z innymi etiologiami udaru mózgu (Lastilla, 2006). Metaanaliza dotychczasowych badań wskazuje, podobnie jak w przypadku nadciśnienia tętniczego, że cukrzyca występuje nieco częściej w udarach lakunarnych w porównaniu z pozostałymi rodzajami udaru (RR = 1,25; 95% CI: 1,17–1,34). Także w tym przypadku, ze względu na różnorodność zastosowanych definicji udarów lakunarnych, wyniki należy interpretować z ostrożnością (Benavente i wsp., 2005).

Osoby z udarem lakunarnym **palą papierosy** z podobną częstością jak osoby bez udarów lakunarnych.

Według różnych badań odsetek palących mieści się w zakresie od 28–68%. Palenie papierosów zwiększa ryzyko udaru mózgu 1,9 razy (metaanaliza), bez względu na jego etiologię (Lastilla, 2006).

Choroba niedokrwienna serca występuje u 8 do 47% chorych z udarem lakunarnym. Większość badań wskazuje, że jest to czynnik ryzyka udaru lakunarnego (zwiększa prawdopodobieństwo zachorowania od 2,6–4,3 razy) (Lastilla, 2006). Są też badania, które nie potwierdziły związku choroby niedokrwiennej serca z ryzykiem udaru lakunarnego.

Przejęciowe niedokrwienie mózgu poprzedza udar lakunarny w 7 do 34% przypadków i jest to znacznie częściej niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania przejęciowego niedokrwienia mózgu u chorych z udarem lakunarnym jest podobna jak u chorych z innymi rodzajami udaru (Lastilla, 2006).

Jak dotąd nie udokumentowano znaczenia hipercholesterolemii, nadużywania alkoholu, wysokiego poziomu hematokrytu i stosowania doustnej antykoncepcji jako czynników ryzyka udaru lakunarnego.

Badania genetycznych czynników ryzyka udaru lakunarnego sugerują odmienną genetycznych czynników ryzyka udarów lakunarnych z towarzyszącą leukoarajozą i izolowanych udarów lakunarnych. Wykazano, że ryzyko udarów lakunarnych z towarzyszącą leukoarajozą może być powiązane z obecnością genotypu DD genu enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), obecnością allelu T polimorfizmu M/T w pozycji 235 genu angiotensynogenu (AGT), obecnością allelu T polimorfizmu C/T w pozycji 677 genu reduktazy kwasu tetrahydrofolianowego (MTHFR). Natomiast ryzyko izolowanego udaru lakunarnego jest powiązane z obecnością genotypu CC w pozycji 176 genu *interleukiny-6* (IL-6) i allelu A polimorfizmu –455G/A genu *B β fibrynogenu* (Martiskainen i wsp., 2003).

Obraz kliniczny

Pacjenci z udarem lakunarnym mają zwykle objawy jednego z pięciu zespołów udarowych. Zespoły te nie są jednak specyficzne dla udaru lakunarnego. U 5–10% chorych z małymi krwotokami w głębokich strukturach mózgu stwierdza się objawy jednego z tych zespołów (Benavente i wsp., 2005). Zespół lakunarny może być także wynikiem izolowanego zawału w zakresie tętnicy naczyniówkowej przedniej, zawału korowego lub zawału równocześnie obejmującego korę i struktury podkorowe.

„Czysty” udar ruchowy (ang. *Pure Motor Stroke*, PMS) jest najczęstszym zespołem lakunarnym (50–66%). Zespół ten charakteryzuje niedowład lub porażenie mięśni twarzy i kończyn, bez towarzyszących zaburzeń czuciowych, bez zaburzeń pola widzenia i zaburzeń

wyższych czynności nerwowych. W przypadku zawału lakunarnego zlokalizowanego w pniu mózgu niedowład/porażeniu połowiczemu nie towarzyszą zawroty głowy, głuchota, podwójne widzenie, ataksja czy oczopląs. Ognisko zawałowe jest najczęściej zlokalizowane w tylnej odnodze torebki wewnętrznej, rzadziej w obszarze wieńca promienistego, śródmózgowia lub rdzenia przedłużonego. Bardzo rzadko osoby z „czystym” udarem ruchowym mają niespecyficzne zaburzenia czucia w postaci zdrtwienia, uczucia ociężałości lub dyskretnej niedoczulicy. Poprawa neurologiczna występuje dość szybko i u znacznego odsetka pacjentów. Rokowanie jest lepsze niż u osób, u których podobny deficyt jest wynikiem udaru korowego (Lastilla, 2006).

„Czysty” udar czuciowy (ang. *Pure Sensory Stroke*, PSS) jest spowodowany obecnością ogniska lakunarnego w obrębie jądra bocznego wzgórza, dróg korowo-wzgórzowych oraz dróg czuciowych w obrębie pnia mózgu. Klinicznie manifestuje się niedoczulicą lub przeczuliwą, wrażeniem pieczenia, kłucia. Zwykle kontakt skóry z okularami, zegarkiem, prześcieradłami nasila objawy czuciowe, które mijają po kilku sekundach od ustąpienia działania bodźca. Objawy mogą być zlokalizowane ściśle w obrębie połowy ciała (uszkodzenie jądra bocznego wzgórza lub dróg korowo-wzgórzowych) lub wybiórczo, np. tylko w obszarze twarzy, języka, dłoni czy stopy. Zaburzenia czucia w zakresie wszystkich modalności zwykle są wynikiem obecności dużej lakuny w obrębie bocznej części wzgórza, zaburzenia czucia bardziej ograniczone są spowodowane zazwyczaj małymi lakunami na przebiegu dróg czuciowych. Zaburzenia czucia zwykle ustępują w czasie kilku tygodni po zachorowaniu.

Zespół Déjerine’a-Roussy’ego, który jest wynikiem zawału lakunarnego w obszarze jądra tylnego brzuszno-wzgórza, manifestuje się charakterystycznymi i masywnymi zaburzeniami czucia w postaci niedoczulicy połowiczej i często bolesnych parestezji oraz hiperpatii, a także ataksji połowiczej i niewielkiego niedowładu połowiczego. Początek choroby zwykle jest ostry, ale czasem przebiega ona z okresami zaostrzeń i poprawy lub stopniowo postępuje (Lastilla, 2006).

Niedowład połowiczy z ataksją (ang. *Ataxic Hemiparesis*, AH) charakteryzuje ataksja i tożstronny niedowład. Czasem tym objawom towarzyszą połowicze zaburzenia czucia czy niedowład połowiczy. Zespół ten występuje stosunkowo rzadko (wg szacunków *Stroke Data Bank* tylko u 2,8% chorych z udarem). Objawy są wynikiem uszkodzenia na przebiegu dróg od jądra zębatego przechodzących dalej przez wzgórze do kory mózgu, dróg korowo-mostowo-mózdkowych oraz dróg czucia proprioceptywnego. Ogniska lakunarne są zlokalizowane w tych przypadkach w obrębie następujących struktur anatomicznych: brzuszna część mostu, tylna odnoga torebki wewnętrznej, wieńiec promienisty, wzgórze, jądro

soczewkowate, mózdzek i kora czołowa. Bardzo często u osób z niedowładem połowiczym z ataksją stwierdza się wiele ognisk lakunarnych. Poprawa kliniczna trwa zwykle od kilku tygodni do kilku miesięcy, częściej wycofują się objawy niedowładu kończyn niż ataksja (Lastilla, 2006).

Dyzartria i niezgrabność ręki (ang. *Dysarthria and Clumsy Hand Syndrome*, DCHS) występują bardzo rzadko. Klinicznie manifestują się wyraźną dyzartrią, niedowładem mięśni twarzy, tożstronnym wygórowaniem odruchów z objawem Babińskiego i ataksją ręki. Zwykle osoby, które cierpią na ten zespół, nie mają dużych deficytów ruchowych, można jedynie stwierdzić upośledzenie w zakresie wykonywania precyzyjnych czynności, np. pisanie. Objawy wynikają z obecności ogniska lakunarnego w obszarze podstawy mostu lub przedniego ramienia torebki wewnętrznej. Rokowanie u osób z tym zespołem jest zwykle bardzo dobre (Lastilla, 2006).

Udar czuciowo-ruchowy (ang. *Sensorimotor Stroke*, SMS) jest wynikiem udaru lakunarnego bardzo rzadko. Zwykle taki zespół występuje w przebiegu udaru o innej etiologii, krwotoku mózgowego czy guza mózgu (Lastilla, 2006).

Kryteria diagnostyczne udarów lakunarnych

Kryteria TOAST

W 1993 r. Adams i wsp. opracowali schemat umożliwiający różnicowanie udaru niedokrwiennego na: udar spowodowany SVD, chorobą dużych naczyń, zatem pochodzenia sercowego, udar o niejasnej przyczynie i udar spowodowany innymi rzadkimi przyczynami. Udar spowodowany SVD rozpoznaje się u chorych z klinicznymi i radiologicznymi objawami udaru lakunarnego. Charakteryzuje się on obecnością typowych objawów lub zespołów neurologicznych, takich jak: połowicze zaburzenia czucia, połowiczy niedowład, niedowład kończyny dolnej i ataksja lub dyzartria oraz niezgrabność ręki itd. Rozpoznanie wyklucza obecność objawów korowych. W badaniach neuroobrazujących (CT/MRI) konieczne jest stwierdzenie małego (< 1,5 cm) ogniska o charakterystycznym obrazie, zlokalizowanego w strukturach podkorowych lub w pniu mózgu. Rozpoznanie udaru spowodowanego SVD wyklucza obecność potencjalnego sercowego źródła zatorowości oraz zwężenie tętnic domózgowych przekraczające 50%.

Kryteria OCSF (ang. Oxfordshire Community Stroke Project Criteria)

Kryteria OCSF opublikowane w 1991 r. przez Bamforda pozwalają na podstawie badania neurologicznego na zakwalifikowanie chorych z udarem do jednej z czterech grup: TACS (ang. *Total Anterior Circulation Syndrome*), PACS (ang. *Partial Anterior Circulation Syndrome*), LACS (ang. *Lacunar Syndrome*) i POCS (ang. *Posterior Circulation Syndrome*). Chorych z LACS charakteryzuje klinicznie czysty udar ruchowy, czysty udar czuciowy, udar czuciowo-ruchowy lub ataksja z niedowładem. Klasyfikacja OCSF pozwala z dużym prawdopodobieństwem, już na początku choroby, ocenić rokowanie u chorych. Umożliwia też z dużą czułością oszacować przyczynę udaru, szczególnie u chorych z LACS. Udokumentowano, że osoby z LACS najczęściej mają udar spowodowany chorobą małych naczyń. Należy mieć też na uwadze, że LACS w 5–10% jest obrazem klinicznym krwotoku śródmózgowego czy udaru o lokalizacji korowej (Bamford i wsp., 1991).

Obraz radiologiczny

CT, wg danych *Stroke Data Bank*, pozwala na obrazowanie zaledwie 39% udarów lakunarnych. Wynika to przede wszystkim ze stosunkowo małej czułości aparatów CT w wykrywaniu zmian o wielkości poniżej 2 mm i z ich lokalizacji w obszarach, których obrazowanie jest obciążone wysokim ryzykiem artefaktów (wzgórze i pień mózgu) (Lastilla, 2006). Największe ogniska zawałowe widać u pacjentów z zespołem czysto ruchowym lub czuciowo-ruchowym.

Badanie MRI z kontrastem umożliwia zobaczenie 67% zawałów lakunarnych (zmiany hiperintensywne w czasie T2) po pierwszym tygodniu od zachorowania i 100% po dwu tygodniach. Niestety, klasyczna metoda rezonansu nie pozwala odróżnić ogniska ostrego i przewlekłego.

Najbardziej czułą metodą rozpoznania udaru lakunarnego jest dyfuzyjny rezonans magnetyczny (DWI). Ostry udar lakunarny charakteryzuje obniżony rzeczywisty współczynnik dyfuzji, podostry – obniżony lub prawidłowy, a przewlekły – prawidłowy lub podwyższony. Badanie DWI pozwala odróżnić udary lakunarne ostre i przewlekłe. Czułość DWI w wykrywaniu ostrych udarów lakunarnych wynosi 94,9%, a swoistość 94,1% (Arboix, Martí-Vilà, 2004; Lastilla, 2006).

Badania diagnostyczne

Badania angio-MRI u chorych z obecnością udaru lakunarnego uwidoczniają chorobę dużych naczyń u 21% badanych, ale tylko w 10% przypadków jest ona zlokalizowana w naczyniu, w którego zakresie jest udar (Arboix, Martí-Vilà, 2004).

Przeznaczskowe badanie ultrasonograficzne może być przydatne do diagnozowania zwężenia tętnicy mózgu środkowej i podstawnej, jako potencjalnych przyczyn udaru lakunarnego. Jeśli zwężenie znajduje się przy odejściu gałęzi soczewkowo-prążkowiowych lub paramedianalnych, to można przypuszczać z dużym prawdopodobieństwem, że udar lakunarny powstał w mechanizmie zaburzonej hemodynamiki (Arboix, Martí-Vilà, 2004).

Echokardiografia przezprzełykowa pozwala na stwierdzenie blaszek miażdżycowych łuku aorty o średnicy > 5 mm aż u 20% chorych z udarem lakunarnym (w grupie kontrolnej dobranej wiekowo taka patologia jest stwierdzana tylko w 4% przypadków). Udokumentowano, że nawroty udarów lakunarnych zdarzają się najczęściej u osób, u których źródło zatorowości pochodzenia sercowego udokumentowano badaniem echokardiografii przezprzełykowej (Arboix, Martí-Vilà, 2004).

Rokowanie

Rokowanie u chorych z udarem lakunarnym jest lepsze niż u osób z inną etiologią udaru. Szczególnie jest tak u osób młodszych, poniżej 50. r.ż. Zwykle osoby, które mają objawy „czystego” zespołu czuciowego lub ruchowego, mają znacznie lepszą prognozę niż osoby z zespołem czuciowo-ruchowym. U chorych z udarem lakunarnym 30-dniową śmiertelność szacuje się od 0–2% (Lastilla, 2006). Ryzyko zgonu zwiększa hiperglikemia przy zachorowaniu, wysokie wartości ciśnienia tętniczego, TIA lub udar przed zachorowaniem, cukrzyca i choroba niedokrwienna serca (Lastilla, 2006).

Śmiertelność w czasie miesiąca od zachorowania u chorych z udarem lakunarnym wynosi 0–2%, a roczna ok. 20% (Jackson, Sudlow, 2005b).

Ryzyko nawrotu udaru po udarze lakunarnym wynosi od 0–4% w czasie pierwszego miesiąca po zachorowaniu i od 5–8% do roku po zachorowaniu (Jackson, Sudlow, 2005b). W ok. 50% przypadków kolejny udar też jest udarem lakunarnym (Benavente i wsp., 2005). W odniesieniu do innych rodzajów udarów odsetek udarów lakunarnych wśród udarów nawrotowych jest znacznie niższy i wynosi 15% (Norrving, 2003).

Udar lakunarny, tak jak inne rodzaje udaru, może być powodem zaburzeń poznawczych, otępienia poudarowego i depresji poudarowej. Zaburzenia poznawcze

3 miesiące po zachorowaniu na udar lakunarny występują u ok. połowy chorych (Mok i wsp., 2004). Co ciekawe, zauważono, że osoby te mogą mieć deficyty poznawcze wynikające z uszkodzenia ośrodków korowych. Urazy lakunarne są też najczęstszą przyczyną otępienia naczyniopochodnego. Ryzyko otępienia naczyniopochodnego w czasie 3-letniej obserwacji chorych po udarze lakunarnym wynosi 11% (Benavente i wsp., 2005).

Stosunkowo często u chorych po udarze lakunarnym występuje depresja. Stwierdzono ją u 25% chorych pół roku po zachorowaniu (Lastilla, 2006).

Ostatnio coraz częściej podkreśla się, że współistnienie zawałów niemych z udarem lakunarnym znacznie pogarsza prognozę. Wykazano, że taka koincydencja wiąże się z większą częstością nadciśnienia tętniczego i leukoarajozji w neuroobrazowaniu (Boiten i wsp., 1993) oraz z większą śmiertelnością, ryzykiem nawrotu udaru i jest odpowiedzialna za większy deficyt poznawczy (de Jong i wsp., 2002).

Osoby z udarem lakunarnym, u których stwierdza się współistnienie leukoarajozji, mają zaburzenia poznawcze szczególnie w zakresie funkcji wykonawczych (Wen i wsp., 2004).

Porównanie obrazu klinicznego i rokowania chorych z udarami lakunarnymi wywołanymi SVD z chorymi z udarami lakunarnymi spowodowanymi chorobą dużych naczyń lub zatorem sercowopochodnym wykazało gorszy stan kliniczny i gorsze rokowanie w tej drugiej grupie chorych. Pacjentów tych charakteryzowało także częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, wcześniejszego TIA i asymptomatycznego zwężenia dużych tętnic mózgowych (Baumgartner i wsp., 2003).

Leczenie

Zasady leczenia ostrej fazy udaru w udarach lakunarnych nie różnią się od obowiązujących dla wszystkich udarów niedokrwiennych.

Jak dotąd nie przeprowadzono badań, które oceniałyby tylko leki przeciwzakrzepowe i antyagregacyjne w prewencji udarów lakunarnych. Ale autorzy kilku badań przeprowadzili analizy *post hoc* w tej grupie chorych. Na przykład w badaniu francuskim AICLA (fr. *Accidents Ischemiques Cerebraux Lies a l'Atherosclerose*), w którym wśród 604 chorych z udarem wyodrębniono 98 osób z udarem lakunarnym, stwierdzono, że podawanie samej aspiryny lub łącznie z dipirydamolem zmniejsza w porównaniu z placebo ryzyko nawrotu udaru lakunarnego w czasie 3 lat o 69% (Bousser i wsp., 1983). W badaniu kanadyjskim CATS (*Canadian-American Ticlopidine Study*), w któ-

rym porównywano skuteczność tiklopidyny z placebo u 275 osób z udarem lakunarnym, stwierdzono, że lek aktywny zmniejsza ryzyko udaru, zawału serca lub śmierci naczyniowej o 30%, a ryzyko udaru lub zgonu z powodu udaru o 50% (Gent i wsp., 1989). W badaniu *Cilostazol Stroke Prevention Study* udokumentowano, że cilostazol, inhibitor fosfodiesterazy III, w porównaniu z placebo zmniejsza ryzyko nawrotu udaru o 43% w obserwacji 6-miesięcznej (Gotoh i wsp., 2000). W badaniu CAST (*Chinese Acute Stroke Trial*), w którym uczestniczyło 6000 osób z rozpoznaniem udaru lakunarnego, stwierdzono, że w czasie 30-dniowej obserwacji ryzyko nawrotu udaru u osób leczonych aspiryną jest o 10% mniejsze w porównaniu z placebo (*Chinese Acute Stroke Trial*, 1997).

Badanie WASS (*Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study*), porównujące skuteczność warfaryny z aspiryną, w którym uczestniczyło 1237 osób z udarem lakunarnym, wykazało podobną skuteczność obu leków w odniesieniu do ryzyka zgonu lub kolejnego udaru w czasie 2-letniej obserwacji. U osób leczonych aspiryną to ryzyko wynosiło 8%, a warfaryną – 9% (Mohr i wsp., 2001).

Warte dyskusji są również wyniki badania MATCH (ang. *Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients with TIA or Stroke*), w którym analizowano skuteczność kłopidogrelu w prewencji udaru, zawału serca i zgonu z powodu choroby naczyniowej u osób z udarem mózgu lub TIA i współistniejącymi czynnikami ryzyka. Ponad połowa chorych uczestniczących w tym badaniu (3148) miała udar lakunarny. Stwierdzono, że aspiryna podawana łącznie z kłopidogrelem lub sama aspiryna dają podobne ryzyko powikłań naczyniowych, przy czym oba leki podawane jednocześnie dają większe ryzyko powikłań krwotocznych (Diener i wsp., 2004). Nie zaleca się więc dodawania aspiryny do kłopidogrelu.

Podsumowując, dotychczasowe badania wskazują, że, jak dotąd, jedynymi skutecznymi lekami stosowanymi w prewencji wtórnej udaru lakunarnego są leki antyagregacyjne, tzn. aspiryna, tiklopidyna lub aspiryna w połączeniu z dipirydamolem. Nie ma wskazań do leczenia przeciwwakrzepowego w prewencji wtórnej udaru w tej grupie chorych.

Piśmiennictwo

- Adams H.P., Bendixen B.H., Kapelle J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E.; the TOAST Investigators (1993), *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial*. Stroke, 24, 35–41.
- Arboix A., Martí-Vilalta J.L. (2004), *New concepts in lacunar stroke etiology: the constellation of small-vessel arterial disease*. Cerebovasc. Dis., 17 (suppl. 1), 58–62.

- Bamford J., Sandercock P., Dennis M., Burn J., Warlow C. (2003), *Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction*. Lancet, 337, 1521–1526.
- Baumgartner R.W., Sidler C., Mosso M., Georgiadis D. (2003), *Ischemic lacunar stroke in patients with and without potential mechanism other than small-artery disease*. Stroke, 34, 653–659.
- Benavente O., White C., Roldan A.M. (2005), *Small vessel strokes*. Curr. Cardiol. Rep., 7, 23–28.
- Bernick C., Kuller L., Dulberg C., Longstreth W.T. Jr, Manolio T., Beauchamp N., Price T.; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group (2001), *Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study*. Neurology, 57, 1222–1229.
- Blass J.P., Ratan R.R. (2003), *„Silent” strokes and dementia*. N. Engl. J. Med., 348, 1277–1278.
- Boiten J., Lodder J., Kessels F. (1993), *Two clinically distinct lacunar infarct entities? A hypothesis*. Stroke, 24, 652–656.
- Boussier M.G., Eschwege E., Haguenu M., Lefaucconnier J.M., Thibault N., Touboul D., Touboul P.J. (1983), *„AICLA” controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia*. Stroke, 14, 5–14.
- Boussier M.G., Biousse V. (2004), *Small vessel vasculopathies affecting the central nervous system*. J. Neuro-Ophthalmol., 24, 56–61.
- Brun A., Englund E. (1986), *A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: a pathoanatomical study*. Ann. Neurol., 19, 253–262.
- Caplan L.R. (1994), *Silent brain infarcts*. Cerebrovascular Dis., 4 (suppl. 1), 32S–39S.
- Chinese Acute Stroke Trial (1997), *CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischemic stroke*. Lancet, 349, 1641–1649.
- de Jong G., Kessels F., Lodder J. (2002), *Two types of lacunar infarcts: further arguments from a study on prognosis*. Stroke, 33, 2072–2076.
- Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M., i wsp., (2004), *Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high risk patients (MATCH): randomised, double blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 364, 331–337.
- Donnan G.A., Norrving B., Bamford J.M., Bogousslavsky J. (2002), *Classification of subcortical infarcts* [w:] Donnan G., Norrving B., Bamford J., Bogousslavsky J. (red.), *Subcortical stroke*, 2nd ed. Oxford Medical Publications, Oxford, 27–34.
- Fisher C.M. (1965), *Lacunae: small deep cerebral infarcts*. Neurology 15, 774–784.
- Fisher C.M. (1982), *Lacunar strokes and infarcts: a review*. Neurology, 32, 871–876.
- Gent M., Blakeley J.A., Easton D. (1989), *The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke*. Lancet, 1, 1215–1220.
- Giele J.L.P., Witkamp T.D., Mali W.P., van der Graaf Y.; the SMART Study Group (2004), *Silent brain infarcts in patients with manifest vascular disease*. Stroke, 35, 742–746.
- Ginsberg M.D., Hedley-Whyte E.T., Richardson E.P. Jr (1976), *Hypoxic-ischemic leukoencephalopathy in man*. Arch. Neurol., 33, 5–14.
- Gotoh F., Tohgi H., Hirai S. (2000), *Cilostazol Stroke Prevention Study: A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction*. J. Stroke Cerebrovasc. Dis., 9, 147–157.
- Hachinski V.C., Potter P., Merskey H. (1987), *Leuko-araiosis*. Arch. Neurol., 44, 21–23.
- Inzitari D., Mascalchi M., Giordano G.P., Marini P., Sita D., Abbamondi A.L. (1989), *Histopathological correlates of leuko-araiosis in patients with ischemic stroke*. Eur. Neurol., 29 (suppl. 2), 23–26.
- Jackson C., Sudlow C. (2005), *Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts*. Stroke, 36, 891–904.
- Jackson C., Sudlow C. (2005), *Comparing risk of death and recurrent vascular events between lacunar and non-lacunar infarction*. Brain, 128, 2507–2517.
- Kario K., Shimada K., Schwartz J.E., Matsuo T., Hoshida S., Pickering T.G. (2001), *Silent and clinically overt stroke in old Japanese subjects with white-coat and sustained hypertension*. J. Am. Coll. Cardiol., 38, 238–245.
- Kato H., Izumiyama M., Izumiyama K., Takahashi A., Itoyama Y. (2002), *Silent cerebral microbleeds on T2*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis*. Stroke, 33, 1536–1540.
- Kim M., Bae H.J., Lee J., Kang L., Lee S., Kim S., Lee J.E., Lee K.M., Yoon B.W., Kwon O., Koo J.S., Kim B.K. (2005), *ApoE E2/E4 polymorphism and cerebral microbleeds on echo-gradient MRI*. Neurology, 65, 1474–1475.
- Kim N.K., Choi B.O., Jung W.S., Choi Y.J., Choi K.G. (2003), *Hyperhomocysteinemia as an independent risk factor for silent brain infarction*. Neurology, 61, 1595–1599.
- Kobayashi S., Okada K., Koide H., Bokura H., Yamaguchi S. (1997), *Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke*. Stroke, 28, 1932–1939.
- Koennecke H.C. (2006), *Cerebral microbleeds on MRI. Prevalence, associations, and potential clinical implications*. Neurology, 66, 165–170.
- Kohara K., Fujishawa M., Ando F., Tabara Y., Niino N., Miki T., Shimokata H. (2003), *MTHFR the Japanese general population. The NLS-LSA Study*. Stroke, 34, 1130–1135.
- Kotani K., Osaki Y., Sakane N., Adachi S., Ishimaru Y. (2004), *Risk factors for silent cerebral infarction*. Arch. Med. Res., 35, 522–524.
- Kwon H.M., Kim B.J., Lee S.H., Choi S.H., Oh B.H., Yoon B.W. (2006), *Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people*. Stroke, 37, 446–470.
- Lammie G.A. (2000), *Pathology of small vessel stroke*. Br. Med. Bull., 56, 296–306.
- Lastilla M. (2006), *Lacunar infarct*. Clin. Exp. Hypertens., 28, 205–215.
- Lindgren A., Roijer A., Rudling O., Norrving B., Larsson E.M., Eskilsson J., Wallin L., Olsson B., Johansson B.B. (1994), *Cerebral lesions on magnetic resonance imaging, heart disease, and vascular risk factors in subjects without stroke*. Stroke, 25, 929–934.
- Longstreth W.T., Arnold A.M., Beauchamp N.J., Manolio T.A., Lefkowitz D., Jungreis C., Hirsch C.H., O’Leary D.H., Furberg C.D. (2005), *Incidence, manifestation and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly. The Cardiovascular Health Study*. Stroke, 36, 56–61.
- Longstreth W.T. Jr, Bernick C., Manolio T.A., Bryan N., Jungreis C.A., Price T.R.; the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group (1998), *Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging in 3660 elderly people*. Arch. Neurol., 55, 1217–1225.

- Longstreth W.T. Jr, Dulberg C., Manolio T.A., Lewis M.R., Beauchamp N.J. Jr, O'Leary D., Carr J., Furberg C.D. (2002), *Incidence, manifestations, and predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study*. *Stroke*, 33, 2376–2382.
- Mantyla R., Aronen H.J., Salonen O., Pohjasvaara T., Korpelainen M., Peltonen T., Standertskjold-Nordenstam C.G., Kaste M., Erkinjuntti T. (1999), *Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and mechanism of ischemic stroke*. *Stroke*, 30, 2053–2058.
- Martinez-Lage P., Hachinski V. (1998), *Multi-infarct dementia* [w:] Barnett H.J.M., Mohr J.P., Stein B.M., Yatsu F.M., (red.) *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Churchill Livingstone Inc., New York, 875–894.
- Martiskainen M., Pohjasvaara T., Mikkelsen J., Mantyla R., Kunnas T., Laippala P., Ilveskoski E., Kaste M., Karhunen P.J., Erkinjuntti T. (2003), *Fibrinogen gene promoter -455 A allele as a risk factor for lacunar stroke*. *Stroke*, 34, 886–91.
- Matsui T., Arai H., Yuzuriha T., Yao H., Miura M., Hashimoto S., Higuchi S., Matsuhita S., Morikawa M., Kato A., Sasaki H. (2001), *Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in the elderly*. *Stroke*, 32, 1116–1119.
- Meguro K., Hatazawa J., Yamaguchi T., Itoh M., Matsuzawa T., Ono S., Miyazawa H., Hishinuma T., Yanai K., Sekita Y. (1990), *Cerebral circulation and oxygen metabolism associated with subclinical periventricular hyperintensity as shown by magnetic resonance imaging*. *Ann. Neurol.*, 28, 378–383.
- Meino J.G., Hachinski V. (2000), *Leukoaraiosis. Reifying rarefaction*. *Arch. Neurol.*, 57, 925–926.
- Mohr J.P., Thompson J.L.P., Lazar R.M., i wsp. (2001), *A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke*. *N. Engl. J. Med.*, 345, 1444–1451.
- Mok V.C.T., Long A., Lam W.W.M., Fan Y.H., Tang W.K., Kwok T., Hui A.C.F., Wong K.S. (2004), *Cognitive impairment and functional outcome after stroke associated with small vessel disease*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 75, 560–566.
- Mosley T.H., Knopman D.S., Catellier D.J., Bryan N., Hutchinson R.G., Grothues C.A., Folsom A.R., Cooper L.S., Burker G.L., Liao D., Szklo M. (2005), *Cerebral MRI findings and cognitive functioning. The Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *Neurology*, 64, 2056–2062.
- Neumann-Haefelin T., Hoelig S., Berkefeld J., Fiehler J., Gass A., Humpich M., Kastrup A., Kucinski T., Lecei O., Liebesking D.S., Rother J., Rosso C., Samson Y., Saver J.L., Yan B; the MR Stroke Group (2006), *Leukoaraiosis is a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute stroke*. *Stroke*, 37, 2463–2466.
- Ni J.W., Matsumoto K., Li H.B., Murakami Y., Watanabe H. (1995), *Neuronal damage and decrease of central acetylcholine level following permanent occlusion of bilateral common carotid arteries in rat*. *Brain Res.*, 673, 290–296.
- Norrving B. (2003), *Long-term prognosis after lacunar stroke*. *Lancet Neurol.*, 2, 238–245.
- Pantoni L., Garcia J.H., (1995), *The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report: a review*. *Stroke*, 26, 1293–1301.
- Poirier J., Derouesne C. (1984), *Cerebral lacunae. A proposed new classification*. *Clin. Neuropathol.*, 3, 266.
- Price T.R., Manolio T.A., Kronmal R.A., Kittner S.J., Yue N.C., Robins J., Anton-Culver H., O'Leary D.H. (1997), *Silent brain infarction magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults. The Cardiovascular Health Study CHS Collaborative Research Group*. *Stroke*, 28, 1158–1164.
- Prins N.D., van Dijk E.J., den Heijer T., Vermeer S.E., Jolles J., Koudstaal P.J., Hofman A., Breteler M.M.B. (2005), *Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory*. *Brain*, 128, 2034–2041.
- Ringelstein E.B., Nabavi D.G. (2005), *Cerebral small vessel diseases: cerebral microangiopathies*. *Curr. Opin. Neurol.*, 18, 179–188.
- Roman G., Erkinjuntti T., Wallin A., Pantoni L., Chui H.C. (2002), *Subcortical ischaemic vascular dementia*. *Lancet Neurol.*, 1, 426–436.
- Steinke W., Ley S.C. (2002), *Lacunar stroke is a main cause of progressive motor deficit*. *Stroke*, 33, 1510–1516.
- The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group (1997), *A randomised trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin*. *Ann. Neurol.*, 42, 857–865.
- van Dijk E.J., Prins N.D., Vermeer S.E., Vrooman H.A., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M. (2005), *C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: the Rotterdam Scan Study*. *Circulation*, 112, 900–905.
- Vermeer S., Koudstaal P.J., Oudkerk M., Hofman A., Breteler M. (2002a), *Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study*. *Stroke*, 33, 21–25.
- Vermeer S.E., van Dijk E.J., Koudstaal P.J., Oudkerk M., Hofman A., Clarke R., Breteler M.M.B. (2002b), *Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study*. *Ann. Neurol.*, 51, 285–289.
- Vermer S.E., Prins N.D., den Heijer T., Hofman A. (2003), *Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline*. *N. En. J. Med.*, 348, 1215–1222.
- Wardlaw J.M. (2003), *What causes lacunar stroke?* *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 76, 617–619.
- Wardlaw J.M., Sandercock P.A.G., Dennis M.S., Starr J. (2003), *Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia*. *Stroke*, 34, 806–812.
- Wen H.M., Mok V.C.T., Fan Y.H., Lam W.W.M., Tang W.K., Wong A., Huang R.X., Wong K.S. (2004), *Effect of white matter changes on cognitive impairment in patients with lacunar infarcts*. *Stroke*, 35, 1826–1830.
- Wong T.T. (2004), *Is retinal photography useful in the measurement of stroke risk?* *Lancet Neurol.*, 3, 179–183.